ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІОКОР СОЛО 80

(DIOCOR SOLO 80)

ДІОКОР СОЛО 160

(DIOCOR SOLO 160)

Склад:

діюча речовина: валсартан;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить валсартану 80 мг або 160 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, покриття для нанесення оболонки Opadry II White (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Діокор Соло 80 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з рискою;

Діокор Соло 160 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II.

Код АТХ С09С А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валсартан є активним специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, призначеним для застосування внутрішньо. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT_1, відповідальні за відомі ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II у плазмі крові після блокади AT_1-рецепторів валсартаном можуть стимулювати неблокований AT_2-рецептор, який урівноважує ефект AT_1-рецептора. Валсартан не проявляє будь-якої часткової активності агоніста відносно AT_1-рецептора, але має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1-рецептором, ніж з AT_2 -рецептором. Валсартан не пригнічує АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент), відомий також під назвою кінінази II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Застосування препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску без впливу на частоту пульсу. Початок гіпотензивної дії відзначається у межах 2 годин, максимум – у межах 4–6 годин після прийому внутрішньо; тривалість дії – понад 24 години. Максимальний терапевтичний ефект розвивається через 4 тижні від початку лікування і зберігається при тривалій терапії. При застосуванні з гідрохлоротіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Раптова відміна препарату не супроводжується розвитком синдрому відміни. При тривалому застосуванні препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією встановлено, що препарат не мав істотного впливу на рівень загального холестерину, сечової кислоти, а також при дослідженнях натще – на концентрацію тригліцеридів і глюкози у сироватці крові. Застосування препарату призводить до зменшення випадків госпіталізації з приводу серцевої недостатності, до уповільнення прогресування серцевої недостатності, поліпшення функціонального класу за класифікацією NYHA, збільшення фракції викиду, а також зменшення симптомів серцевої недостатності та покращення якості життя порівняно з плацебо.

Відомо, що VALIANT-дослідження продемонструвало ефективність валсартану, як і каптоприлу, для зменшення загальної летальності після інфаркту міокарда. Валсартан був також ефективним для зменшення летальності від серцево-судинної патології та випадків госпіталізації внаслідок серцевої недостатності, а також рецидивуючого інфаркту міокарда. Валсартан позитивно впливав на такий показник, як період часу після перенесеного гострого інфаркту міокарда до появи перших проявів серцево-судинної патології, які призводять до летального наслідку.

Діти. Відомо, що антигіпертензивний ефект валсартану оцінювали у 4-х рандомізованих подвійних сліпих клінічних дослідженнях у 561 дитини віком від 6 до 18 років та у 165 дітей віком від 1 до 6 років. Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів та ожиріння були найбільш частими основними медичними умовами, що спричиняють артеріальну гіпертензію у дітей, включених у ці дослідження.

Клінічний досвід щодо застосування дітям віком від 6 років. Повідомляли, що у ході клінічного дослідження за участю 261 дитини з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років пацієнти з масою тіла < 35 кг отримували 10, 40 або 80 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози), пацієнти з масою тіла ≥ 35 кг отримували 20, 80 і 160 мг валсартану на добу (низькі, середні та високі дози). У кінці 2 тижня валсартан знижував систолічний та діастолічний артеріальний тиск залежно від дози. У цілому, три рівні дози валсартану (низька, середня та висока) достовірно знижували систолічний артеріальний тиск на 8, 10, 12 мм рт.ст. від початкового рівня відповідно.

Клінічний досвід щодо застосування дітям віком до 6 років

Валсартан не рекомендується для застосування цій віковій категорії.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального застосування валсартану максимальні концентрації у плазмі крові (C_{max}) досягаються протягом 2–4 годин, у вигляді розчину – через 1–2 години. Середня абсолютна біодоступність таблеток та розчину препарату становить 23 % і 39 % відповідно. Їжа знижує експозицію (як визначено за AUC) валсартану приблизно на 40 % і максимальну концентрацію у плазмі крові (C_{max}) – приблизно на 50 %, хоча концентрації валсартану у плазмі крові, починаючи приблизно з 8 годин після прийому препарату, аналогічні у групах прийому препарату натще і після вживання їжі. Проте зменшення AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати як під час вживання їжі, так і натще.

Розподіл. Об'єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовенного застосування становить приблизно 17 л, вказуючи на те, що валсартан не розподіляється екстенсивно у тканинах. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94–97 %), в основному з альбуміном сироватки крові.

Біотрансформація. Валсартан не метаболізується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт було визначено у плазмі крові у низьких концентраціях (менше ніж 10 % AUC валсартану). Цей метаболіт є фармакологічно неактивним.

Виведення. Фармакокінетична крива валсартану має мультиекспоненційний характер ($T_{½α}$<1 год і $T_{½ß}$ близько 9 годин). Валсартан виводиться переважно через жовч з калом (приблизно 83 % дози) та нирками із сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько 2 л/год, а нирковий кліренс – 0,62 л/год (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

Пацієнти із серцевою недостатністю (таблетки 80 мг та 160 мг). Середній час досягнення C_{max} і період напіввиведення валсартану у пацієнтів із серцевою недостатністю і у здорових добровольців аналогічні. Величини AUC та C_{max} валсартану є майже пропорційними до підвищення дози вище клінічного діапазону дозування (від 40 до 160 мг 2 рази на добу). Середній коефіцієнт кумуляції становить приблизно 1,7. Передбачуваний кліренс валсартану після перорального застосування становить приблизно 4,5 л/год. Вік не впливає на передбачуваний кліренс у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку. У деяких пацієнтів літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у пацієнтів молодого віку, однак не було показано будь-якої клінічної значущості цього.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Не було виявлено кореляції між функцією нирок і системним впливом валсартану. Тому пацієнтам із порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 10 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна. На даний час немає даних щодо

безпеки застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, яким проводять діаліз, тому валсартан слід застосовувати з обережністю цим пацієнтам. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, і його виведення при гемодіалізі малоймовірне.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Приблизно 70 % дози препарату, що всмокталася, екскретується з жовчю, переважно у незміненому вигляді. Валсартан не піддається значній біотрансформації, і, як можна очікувати, системний вплив валсартану не корелює зі ступенем порушень функції печінки. Тому для пацієнтів із печінковою недостатністю небіліарного походження і при відсутності холестазу корекція дози валсартану не потрібна. Було показано, що у пацієнтів із біліарним цирозом печінки або обструкцією жовчовивідних шляхів AUC валсартану збільшується приблизно вдвічі.

Діти. Відомо, що під час дослідження з участю 26 дітей з артеріальною гіпертензією (віком від 1 до 16 років), які отримували разову дозу суспензії валсартану (середня доза 0,9–2 мг/кг, максимальна доза 80 мг), кліренс (л/год/кг) валсартану був порівнянним в усьому віковому діапазоні від 1 до 16 років з аналогічним кліренсом у дорослих, які застосовували такий самий препарат.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Застосування препарату дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не вивчали, тому валсартан не рекомендується таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років.

Постінфарктний стан.

Лікування клінічно стабільних дорослих пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно (12 годин – 10 діб) перенесеного інфаркту міокарда.

Серцева недостатність.

Лікування симптоматичної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів, коли не можна застосовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), або як допоміжна терапія з інгібіторами АПФ, коли не можна застосовувати бета-блокатори.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до валсартану або до будь-якої допоміжної речовини.

- Вагітність або планування вагітності (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Тяжка печінкова недостатність, біліарний цироз та холестаз.
- Уроджений ангіоневротичний набряк або такий, що розвинувся під час попереднього лікування інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II.
- Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи Діокор Соло, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом (1-го чи 2-го типу) або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв).
- Відсутні дані стосовно пацієнтів з вираженим порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) препаратами груп БРА, ІАПФ або аліскіреном

Супутнє застосування препаратів групи БРА, в тому числі Діокор Соло, з іншими препаратами, що діють на РААС, пов'язане зі збільшенням частоти розвитку артеріальної гіпотензії, синкопе, гіперкаліємії та змін функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з монотерапією. Подвійна блокада РААС у зв'язку з комбінованим застосуванням інгібіторів АПФ, БРА або аліскірену, таким чином, не рекомендується. Якщо терапія за допомогою подвійної блокади РААС вважається абсолютно необхідною, її слід проводити тільки під наглядом фахівця і за умови дотримання ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи Діокор Соло, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв) протипоказане.

Одночасне застосування БРА, включаючи Діокор Соло, або ІАПФ з аліскіреном протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. Інгібітори АПФ, включаючи Діокор Соло і БРА не слід застосовувати одночасно пацієнтами з діабетичною нефропатією.

Одночасне застосування не рекомендоване

Літій. Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність повідомляли протягом одночасного застосування інгібіторів АПФ. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану і літію така комбінація не рекомендована. Якщо комбінація вважається необхідною, рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові.

Калій. Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, тріамтерен, амілорид), добавки калію, замінники солі, що містять калій та інші лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин тощо), можуть призвести до збільшення рівня калію в сироватці крові, у пацієнтів із серцевою недостатністю – до підвищення рівня креатиніну.

Якщо застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, вважається необхідним у

поєднанні з валсартаном, рекомендується контроль рівня калію у плазмі крові.

При одночасному застосуванні потрібна обережність

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу та неселективні НПЗП

При одночасному застосуванні антагоністів ангіотензину II з НПЗП можливе ослаблення антигіпертензивного ефекту. Крім того, одночасне застосування антагоністів ангіотензину II та НПЗП може призвести до підвищеного ризику погіршення ниркової функції і підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому на початку лікування рекомендований контроль ниркової функції, а також відповідна гідратація пацієнта.

Транспортери

За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом для печінкового транспортера захоплення OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера виведення MRP2. Клінічне значення цих даних невідоме. У разі одночасного застосування інгібіторів транспортера OATP1B1 (наприклад рифампіцину, циклоспорину) або MRP2 (наприклад ритонавіру) може збільшитися системна експозиція валсартану. Слід дотримуватися належних заходів на початку та в кінці супутнього застосування цих лікарських засобів.

Інші. У ході досліджень взаємодії лікарських засобів з валсартаном не спостерігалося клінічно значущих взаємодій з валсартаном або з будь-якою з таких речовин: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

Діти

Рекомендується обережність при одночасному застосуванні дітям та підліткам з артеріальною гіпертензією валсартану та інших препаратів, що пригнічують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, яка може підвищити рівень калію у сироватці крові. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

Особливості застосування.

Гіперкаліємія. Супутнє застосування добавок калію, калійзберігаючих діуретиків, замінників солі, що містять калій, або інших засобів, що можуть підвищити рівні калію (гепарин тощо), не рекомендується. При необхідності слід контролювати рівень калію.

Порушення функції нирок. Дотепер немає даних щодо безпеки застосування препарату пацієнтам із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та пацієнтам, яким проводять діаліз, тому валсартан слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Дорослим пацієнтам із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв корекція дози не потрібна.

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи Діокор Соло, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане.

Порушення функції печінки. Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості без холестазу Діокор Соло слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК). У пацієнтів із тяжким ступенем дефіциту натрію та/або об'єму циркулюючої крові в організмі, наприклад у тих, хто отримує високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку терапії Діокором Соло, може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Перед початком терапії Діокором Соло, слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові, наприклад, шляхом зниження дози діуретика.

Стеноз ниркової артерії. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки безпеку застосування Діокор Соло, не встановлено. Відомо, що короткочасне застосування препарату, у 12 пацієнтів із вазоренальною гіпертензією, що є вторинною внаслідок однобічного стенозу ниркової артерії, не спричиняє ніяких істотних змін гемодинамічних параметрів нирок, креатиніну сироватки або азоту сечовини крові. Оскільки інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), можуть підвищувати рівень сечовини у крові і креатиніну сироватки крові у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії, як захід безпеки рекомендується моніторинг ниркової функції при лікуванні валсартаном.

Трансплантація нирки. На даний час немає даних щодо безпеки застосування Діокор Соло пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Первинний гіперальдостеронізм. Пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом не слід застосовувати Діокор Соло, оскільки у них не активована ренін-ангіотензинова система (РАС).

Стеноз аортального та мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і інші вазодилататори, з особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Вагітність. Антагоністи рецепторів ангіотензину II протипоказані у період вагітності. Якщо продовження лікування препаратом вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід змінити препарат на альтернативні антигіпертензивні засоби зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо підтверджено вагітність, лікування слід негайно припинити, і, у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда. Комбінація каптоприлу та валсартану не показала додаткового клінічного ефекту, натомість ризик розвитку небажаних реакцій збільшився порівняно з таким при монотерапії відповідними препаратами. Таким чином, комбінація валсартану з інгібітором АПФ не рекомендується.

Слід дотримуватися обережності пацієнтам після інфаркту міокарда. Оцінка пацієнтів після інфаркту міокарда завжди повинна включати оцінку функції нирок.

Застосування Діокор Соло, пацієнтам після інфаркту міокарда часто призводить до деякого зниження артеріального тиску, що зазвичай призводить до необхідності припиняти терапію через тривалу симптоматичну артеріальну гіпотензію за умови дотримання інструкцій щодо дозування.

Серцева недостатність. У пацієнтів із серцевою недостатністю потрійна комбінація інгібітору АПФ, бета-блокатора та Діокор Соло, не показала будь-яких клінічних ефектів. Ця комбінація,

імовірно, збільшує ризик розвитку небажаних ефектів, тому не рекомендується. Потрійна комбінація інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів та валсартану також не рекомендується. Такі комбінації можна використоваувати тільки під наглядом фахівця і за умови ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів і артеріального тиску. Дослідження безпеки та ефективності застосування Діокор Соло дітям не проводили.

Ангіоневротичний набряк в анамнезі. При застосуванні валсартану повідомляли про розвиток у пацієнтів ангіоневротичного набряку, у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряку обличчя, губ, глотки та/або язика; у деяких із цих пацієнтів розвиток ангіоневротичного набряку спостерігався і раніше при застосуванні інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. Розвиток ангіоневротичного набряку потребує негайного припинення застосування Діокор Соло, і повторно призначати Діокор Соло, таким пацієнтам не слід.

Ангіоневротичний набряк кишечника. Повідомлялося про ангіоневротичний набряк кишечника у пацієнтів, які лікувалися антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігались біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникли після відміни антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, прийом валсартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг за станом пацієнта до повного зникнення симптомів.

Інші умови при стимуляції ренін-ангіотензинової системи (РАС). У пацієнтів, у яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензинової системи (наприклад пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту було пов’язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією і в окремих випадках – з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Оскільки валсартан є антагоністом ангіотензину II, не можна виключити, що застосування Діокор Соло, може бути пов’язане з порушенням функції нирок.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Супутнє застосування препаратів групи АРА, в тому числі Діокор Соло, з іншими препаратами, що діють на РААС, пов’язане зі збільшенням частоти розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та змін функції нирок порівняно з монотерапією. Рекомендується моніторинг артеріального тиску, функції нирок та рівня електролітів у пацієнтів, які отримують Діокор Соло та інші препарати, що впливають на РААС.

Діти

Порушення функції нирок. Застосування дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не вивчали, тому валсартан не рекомендується призначати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові під час лікування валсартаном. Це стосується, зокрема, випадків, коли валсартан застосовують при наявності інших умов (висока температура, дегідратація), що, імовірно, порушують функцію нирок. Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи Діокор Соло, або

інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з порушенням

функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане.

Порушення функції печінки. Як і дорослим, Діокор Соло, протипоказаний для застосування дітям із тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом печінки і пацієнтам із холестазом. Існує обмежений клінічний досвід застосування Діокор Соло дітям із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості. Доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг для таких пацієнтів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АІІРА) протипоказане вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом І триместру вагітності непереконливі, проте незначне збільшення ризику не можна виключити. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II, ризик тератогенного впливу може існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II потрібно негайно припинити і, у разі необхідності, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом II і III триместрів вагітності індукує у людини фетотоксичність (послаблення функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо з II триместру вагітності застосовували АІІРА, рекомендовано провести ультразвукове обстеження для перевірки функції нирок і стану кісток черепа.

Стан новонароджених, матері яких застосовували АІІРА, слід ретельно перевіряти щодо розвитку артеріальної гіпотензії.

Через відсутність інформації щодо застосування валсартану у період годування груддю Діокор Соло не рекомендується застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Валсартан у дозах до 200 мг/кг/добу не спричиняв небажаного впливу на репродуктивну функцію у щурів. Доза 200 мг/кг/добу у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахуванні на мг/м^2 (розрахунки проводили для перорального застосування дози 320 мг/добу пацієнтам з масою тіла 60 кг).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводили. Слід мати на увазі, що під час лікування препаратом можливе виникнення запаморочення або слабкості.

Спосіб застосування та дози.

Діокор Соло можна застосовувати незалежно від прийому їжі, таблетки слід запивати водою.

Дозування

Артеріальна гіпертензія

Рекомендована початкова доза Діокор Соло становить 80 мг 1 раз на добу. Антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 тижнів, а максимальний ефект – протягом 4 тижнів. Деяким пацієнтам із неадекватно контрольованим артеріальним тиском дозу можна підвищити до 160 мг та до максимальної – 320 мг.

Діокор Соло можна також застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами. Сумісне застосування діуретиків, таких як гідрохлоротіазид, буде ще більше знижувати артеріальний тиск у таких пацієнтів.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда

Терапію клінічно стабільним пацієнтам можна розпочинати вже через 12 годин після перенесення інфаркту міокарда. Після початкової дози валсартану 20 мг (таблетки не можна ділити на частини, необхідно приймати лікарські форми у відповідному дозуванні) 2 рази на добу слід підвищити дозу до 40 мг (таблетки не можна ділити на частини, необхідно приймати лікарські форми у відповідному дозуванні), 80 мг та 160 мг 2 рази на добу протягом наступних кількох тижнів.

Цільова максимальна доза становить 160 мг 2 рази на добу. Загалом рекомендується, щоб рівень дозування 80 мг 2 рази на добу був досягнутий через 2 тижні після початку лікування і максимальна доза 160 мг 2 рази на добу була досягнута через 3 місяці залежно від переносимості пацієнтом лікування. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії або ниркової дисфункції слід розглянути питання щодо зниження дози.

Валсартан можна застосовувати пацієнтам, які лікувалися іншими препаратами після перенесеного інфаркту міокарда, наприклад тромболітиками, ацетилсаліциловою кислотою, бета-блокаторами, статинами та діуретиками. Комбінація з інгібіторами АПФ не рекомендується.

Пацієнтам після перенесеного інфаркту міокарда завжди необхідно проводити моніторинг функції нирок.

Серцева недостатність

Рекомендована початкова доза валсартану становить 40 мг (таблетки не мають бути розділені на ті самі дози, необхідно приймати лікарські форми у відповідному дозуванні) 2 рази на добу. Поступове підвищення дози до 80 мг та 160 мг 2 рази на добу слід здійснювати з інтервалами не менше 2-х тижнів до найвищої дози залежно від переносимості пацієнтом. Слід розглянути питання про зниження дози супутніх діуретиків. Максимальна добова доза, яку застосовували

під час клінічних випробувань, становила 320 мг і була розподілена на кілька прийомів.

Валсартан можна застосовувати у комбінації з іншими препаратами для лікування серцевої недостатності. Однак потрійна комбінація інгібітору АПФ, бета-блокатора та валсартану не рекомендується.

Пацієнтам із серцевою недостатністю необхідний моніторинг функції нирок.

Застосування окремим групам пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

Ниркова недостатність

Дорослим пацієнтам із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв корекція дози не потрібна. Одночасне застосування Діокор Соло з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане.

Цукровий діабет

Одночасне застосування Діокор Соло з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом протипоказане.

Печінкова недостатність

Діокор Соло протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом та пацієнтам із холестазом. Для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості без холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг.

Діти.

Діокор Соло застосовують для лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Безпека та ефективність застосування Діокор Соло дітям віком від 1 до 6 років не встановлені. Препарат не рекомендований для лікування серцевої недостатності або постінфарктного стану у дітей через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Артеріальна гіпертензія у дітей

Діти та підлітки віком від 6 до 18 років

Початкова доза становить 40 мг (таблетки не мають бути розділені на ті самі дози, необхідно приймати лікарські форми у відповідному дозуванні) один раз на добу для дітей з масою тіла менше 35 кг та 80 мг один раз на добу для дітей з масою тіла 35 кг або більше. Слід коригувати дозу залежно від реакції артеріального тиску. Максимальні дози, досліджені під час клінічних випробувань, приведено у таблиці 1.

Дози, вищі від зазначених, не досліджувалися, тому не рекомендуються.

Таблиця 1

Маса тіла пацієнта	Максимальна доза Діокор Соло
Від ≥ 18 кг до < 35 кг	80 мг
Від ≥ 35 кг до < 80 кг	160 мг
Від ≥ 80 кг до ≤ 160 кг	320 мг

Діти віком до 6 років

Безпека та ефективність Діокор Соло дітям від 1 до 6 років не встановлені.

Діти віком від 6 до 18 років із нирковою недостатністю

Застосування дітям із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв та дітям, яким проводять діаліз, не досліджене, тому валсартан не рекомендується застосовувати таким пацієнтам. Дітям із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Необхідно ретельно контролювати ниркову функцію та рівні калію у сироватці крові.

Діти віком від 6 до 18 років із печінковою недостатністю

Як і дорослим, Діокор Соло протипоказаний дітям із тяжкою печінковою недостатністю, біліарним цирозом та пацієнтам із холестазом. Клінічний досвід застосування Діокор Соло дітям із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості обмежений. Доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг для таких пацієнтів.

Серцева недостатність та нещодавно перенесений інфаркт міокарда у дітей

Діокор Соло не рекомендується для лікування серцевої недостатності або нещодавно перенесеного інфаркту міокарда у дітей через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Внаслідок передозування препаратом Діокор Соло може розвинутися виражена артеріальна гіпотензія, що може призвести до пригнічення свідомості, судинного колапсу та/або шоку. Терапевтичні заходи залежать від часу прийому та типу і тяжкості симптомів; першорядне значення має стабілізація кровообігу. При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи, також слід провести корекцію об’єму крові.

Малоймовірно, що валсартан можна вивести з організму шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Артеріальна гіпертензія/серцева недостатність/інфаркт міокарда

Зазначено, що під час контрольованих клінічних досліджень у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частота побічних реакцій при прийомі плацебо відповідала такій при прийомі валсартану. Виявилося, що частота виникнення побічних реакцій не пов’язана з

дозою або тривалістю лікування, а також не залежить від статті, віку або раси пацієнта.

Побічні реакції зареєстровані у ході клінічних, постмаркетингових та лабораторних досліджень вказані нижче за класами систем органів.

Стосовно побічних реакцій з категорій «дуже рідко», «рідко» та «нечасто», що не підлягали виявленню у рамках клінічних випробувань, був проведений кумулятивний пошук у системі даних з безпеки.

Частота виникнення побічних реакцій оцінюється таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/100000), включаючи окремі повідомлення. У кожній групі частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення проявів.

Побічні реакції, зареєстровані під час постмаркетингових і лабораторних досліджень, для яких неможливо визначити частоту виникнення, вказані з частотою «невідомо».

Таблиця 2

Інфекції	
Часто	Вірусні інфекції
Нечасто	Інфекції верхніх дихальних шляхів, фарингіти, синусити
Дуже рідко	Риніти
З боку крові та лімфатичної системи	
Нечасто	Нейтропенія
Дуже рідко	Тромбоцитопенія
З боку імунної системи	
Дуже рідко	Реакції гіперчутливості, включаючи сироваткову хворобу
З боку обміну речовин і харчування	
Нечасто	Гіперкаліємія[*#]
З боку психіки	
Нечасто	Безсоння, зниження лібідо
З боку нервової системи	
Часто	Запаморочення[##], постуральне запаморочення[#]
Нечасто	Синкопе*
Дуже рідко	Головний біль[##]
З боку органів слуху та рівноваги	
Нечасто	Вертиго
З боку серця	
Нечасто	Серцева недостатність*
Дуже рідко	Порушення серцевого ритму
З боку судинної системи	
Часто	Ортостатична гіпотензія[#]
Нечасто	Гіпотензія[*##]
Дуже рідко	Васкуліт
З боку дихальної системи	
Нечасто	Кашель
З боку шлунково-кишкового тракту	
Нечасто	Діарея, біль у животі
Дуже рідко	Нудота[##], блювання, ангіоневротичний набряк кишечника
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	

Невідомо	Підвищення показників функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові
З боку шкіри та підшкірної клітковини	
Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк**, висипання, свербіж, екзантема
Невідомо	Бульозний дерматит
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	
Нечасто	Біль у спині
Дуже рідко	Артралгія, міалгія
З боку нирок і сечовивідних шляхів	
Дуже рідко	Ниркова недостатність**,##, гостра ниркова недостатність**, порушення функції нирок**
Вагітність та перинатальні стани	
Дуже рідко	Ускладнення розвитку плода
Загальні розлади	
Нечасто	Втомлюваність, астенія, набряк
Результати лабораторних досліджень	
Часто	Підвищення рівня креатиніну сироватки крові, підвищення рівня сечовини крові
Дуже рідко	Підвищення рівня білірубіну у сироватці крові, зменшення рівня гемоглобіну/гематокриту в крові, параметри функції печінки, що виходять за межі норми.

* повідомляли пацієнти у постінфарктному стані

повідомляли пацієнти із серцевою недостатністю

** нечасто повідомляли пацієнти у постінфарктному стані

повідомляли частіше пацієнти із серцевою недостатністю (часто: запаморочення, порушення функції нирок, гіпотензія; нечасто: головний біль, нудота)

Результати лабораторних досліджень

Відомо, що в поодиноких випадках валсартан спричиняв зниження рівня гемоглобіну і числа гематокриту. У контрольованих клінічних дослідженнях у 0,8 % і 0,4 % пацієнтів, які отримували Діокор Соло, спостерігалося значне зниження (> 20 %) числа гематокриту і рівня гемоглобіну відповідно. Порівняно з цим, у 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо, відзначалося зниження обох параметрів – і числа гематокриту, і рівня гемоглобіну.

Повідомляли, що у контрольованих клінічних дослідженнях нейтропенія спостерігалася в 1,9 % пацієнтів, які лікувалися валсартаном, порівняно з 1,6 % пацієнтів, які лікувалися інгібітором АПФ. Зазначено, що у контрольованих клінічних дослідженнях з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігалося значне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, калію і загального білірубіну відповідно у 0,8 %, 4,4 % і 6 % пацієнтів, які лікувалися валсартаном, порівняно з 1,6 %, 6,4 % і 12,9 % пацієнтів, які лікувалися інгібітором АПФ.

Повідомляли про окремі випадки підвищення параметрів функції печінки у пацієнтів, які лікувалися валсартаном. Будь-якого спеціального моніторингу лабораторних параметрів не потребують пацієнти з артеріальною гіпертензією, які отримують терапію валсартаном. У разі серцевої недостатності більше ніж на 50 % підвищувався рівень креатиніну у сироватці крові у 3,9 % пацієнтів, які приймали валсартан, порівняно з 0,9 % пацієнтів, які приймали плацебо, а підвищення рівня калію у сироватці крові більше ніж на 20 % спостерігалося у 10 % пацієнтів,

які приймали валсартан, порівняно з 5,1 % пацієнтів, які приймали плацебо.

Відомо, що у дослідженнях серцевої недостатності спостерігали підвищення рівня азоту сечовини в крові у 16,6 % пацієнтів, які приймали валсартан, порівняно з 6,3 % пацієнтів, які приймали плацебо. У 4,2 % пацієнтів, які отримували валсартан, 4,8 % пацієнтів, яких лікували комбінацією валсартану і каптоприлу, і у 3,4 % пацієнтів, яких лікували каптоприлом, у постінфарктному періоді спостерігалося збільшення рівня креатиніну в сироватці у 2 рази.

Кількість випадків припинення прийому лікарського засобу через побічні реакції була нижчою в групі, що лікувалася валсартаном, порівняно з групою, що приймала каптоприл (5,8 % проти 7,7 % відповідно).

Діти

Артеріальна гіпертензія

Відомо, що антигіпертензивний ефект валсартану було оцінено у ході двох рандомізованих подвійних сліпих клінічних досліджень у 561 дитини віком від 6 до 18 років. За винятком окремих порушень з боку травного тракту (таких як біль у животі, нудота, блювання) та запаморочення, не було визначено значущих відмінностей щодо типу, частоти та серйозності небажаних реакцій між профілем безпеки для дітей віком від 6 до 18 років та раніше зареєстрованим профілем безпеки для дорослих пацієнтів.

Нейрокогнітивна оцінка та оцінка розвитку дітей віком від 6 до 16 років не виявили клінічно значущого загального негативного наслідку після лікування Діокор Соло тривалістю до 1 року.

Відомо, що у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні з участю 90 дітей віком від 1 до 6 років, що було продовжено у вигляді відкритого дослідження тривалістю один рік, було зареєстровано два летальних випадки та окремі випадки вираженого підвищення печінкових трансаміназ. Ці випадки спостерігалися у популяції зі значними супутніми захворюваннями. Причинно-наслідкового зв’язку встановлено не було. У другому дослідженні, в якому було рандомізовано 75 дітей віком від 1 до 6 років, ніякого істотного підвищення печінкових трансаміназ або летальних випадків під час лікування валсартаном не спостерігалося.

Гіперкаліємія частіше спостерігалася у дітей віком від 6 до 18 років з основними хронічними захворюваннями нирок.

Профіль безпеки, що спостерігався у ході контрольованих клінічних досліджень у дорослих пацієнтів після інфаркту міокарда та/або із серцевою недостатністю, відрізняється від загального профілю безпеки, що спостерігався у хворих з артеріальною гіпертензією. Це може стосуватися пацієнтів з основним захворюванням. Побічні реакції, які спостерігалися у дорослих пацієнтів після інфаркту міокарда та/або із серцевою недостатністю, зазначені у Таблиці 2.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ^{0}С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3, або 4, або 9 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333